

(19)日本国特許庁 (J P)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平 9 - 3 1 6 0 0 7

(43)公開日 平成 9 年 ( 1 9 9 7 ) 1 2 月 9 日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 47/18			A61K 47/18	E
9/00			9/00	V
9/70	364		9/70	364
47/14			47/14	E
47/20			47/20	E
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 1 6 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号 特願平 8 - 1 3 9 0 8 3

(22)出願日 平成 8 年 ( 1 9 9 6 ) 5 月 3 1 日

(71)出願人 5 9 1 0 6 2 0 6 5

株式会社アドバンストスキニサーチ研究  
所  
神奈川県横浜市金沢区福浦 2 丁目 1 2 番地  
1

(72)発明者 山田 栄一

茨城県つくば市二の宮 1 - 9 - 7

(72)発明者 林 伸二

茨城県つくば市春日 2 - 1 7 - 1

(72)発明者 土田 衛

千葉県野田市鶴奉 3 4 - 1 5

(74)代理人 弁理士 石田 敬 (外 3 名)

(54)【発明の名称】局所適用組成物

(57)【要約】

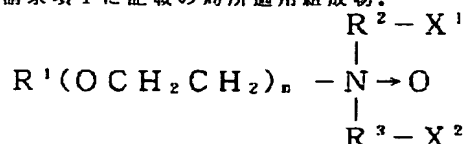
【課題】 薬効成分の経皮吸収促進効果に優れ、かつ安全性、使用感の点でも満足でき、さらに 2 段階の障壁機構を考える必要のない角質溶解剤及び経皮吸収促進剤並びにそれを含む皮膚外用製剤の提供。

【解決手段】 本剤は、(1)窒素原子を分子内に有する界面活性剤と、(2)モノアシルプロピレングリコールとを有効成分として含む。

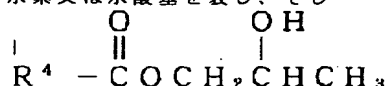
## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (1) 空素原子を分子内に有する界面活性剤の少なくとも一種と、(2) モノアシルプロピレングリコールの少なくとも一種とを含んで成る局所適用組成物。

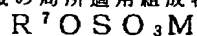
【請求項 2】 少なくとも一種のアルキルサルフェートを含んで成る、請求項 1 に記載の局所適用組成物。



【式中、 $\text{R}^1$  が、炭素数 1 ～ 24 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 24 のアルケニル基を表し、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  が、それぞれ独立して、炭素数 1 ～ 10 のアルキレン基又は炭素数 2 ～ 10 のアルケニレン基を表し、 $\text{X}^1$  及び  $\text{X}^2$  が、それぞれ独立して、水素又は水酸基を表し、そし



【式中、 $\text{R}^4$  が、水酸基で置換されていてもよい炭素数 5 ～ 21 の直鎖若しくは分枝状飽和炭化水素基又は 1 ～ 3 の二重結合をもつ不飽和炭化水素基を表す。】で表される、請求項 1 又は 2 に記載の局所適用組成物。



【式中、 $\text{R}^7$  が、炭素数 6 ～ 18 の直鎖若しくは分枝状アルキル基又は炭素数 7 ～ 22 のアルキルエーテル基であり、そして  $\text{M}$  が、 $\text{Na}$ 、 $\text{K}$  又はアミンを表す。】で表される、請求項 2 に記載の局所適用組成物。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、局所適用組成物に関する。更に詳しくは、本発明は、本来、体外からの異物の侵入を防御したり、体内からの体液等の漏出を防いだりする障壁として作用する皮膚の表面の皮膚角質層を溶解させたり、薬物の皮膚からの吸収促進を図ったりすることのできる局所適用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】薬効成分の投与方法としては、従来から経口投与や皮下、筋肉内、静脈内への注射による投与、直腸や口腔内の粘膜への投与等が行われており、中でも経口投与が一般的である。しかしながら、経口投与の場合には、薬効成分は短期間に大量に吸収されるために血中濃度のコントロールが難しく、また吸収された薬効成分が初回循環時に肝臓での代謝によりその効力を失うことがあり、更に刺激性的な薬効成分の場合はその投与により胃腸傷害等の副作用を惹起しやすい、等の多くの欠点があった。近年このような副作用や欠点を改善するために、経皮投与による外用製剤が開発されてきている。しかしそのような外用製剤においても、薬効成分の経皮吸

【請求項 3】 空素原子を分子内に有する界面活性剤がアミノキシドである、請求項 1 又は 2 に記載の局所適用組成物。

【請求項 4】 空素原子を分子内に有する界面活性剤が、以下の一般式 (I) :

【化 1】

(I)

て  $n$  が、0 ～ 3 の整数である。】で表される、請求項 1 又は 2 に記載の局所適用組成物。

【請求項 5】 モノアシルプロピレングリコールが、以下の一般式 (II) :

【化 2】

(II)

【請求項 6】 アルキルサルフェートが、以下の一般式 (III) :

【化 3】

(III)

収性が十分に得られない場合が多く、その目的を十分達成し得ているとは言いがたい。すなわち皮膚の表面は、皮膚角質層と呼ばれ、本来、体外からの異物の侵入を防御したり、体内からの体液等の漏出を防いだりする障壁としての生理的機能を有するため、従来外用製剤に常用されてきた基剤中に単に薬効成分を配合しただけでは、十分な経皮吸収性は得られないという問題がある。

【0003】かかる問題を改良するために、近年、各種の角質溶解用組成物、当該角質溶解用組成物を成分とする経皮吸収促進剤が提案され、外用製剤の基剤に配合することが一般に行われてきている。このような経皮吸収促進剤としては、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、メチルデシルスルホキシド等が公知であるが、これらのものは経皮吸収促進効果、安全性、使用感の点で十分なものとは言いがたい。これに対して第 31 回日本界面医学会 学術研究会 プログラムと発表抄録、p. 28 (1995) には、ジクロフェナック・ナトリウムの皮膚適用についてモノカプリル酸プロピレングリコールを用いることが報告され、USP 4, 411, 843 ではアミノキシドと疎水性から親水性にわたる薬剤により経皮吸収促進をはかることが開示され、特開昭 63 - 20853 6 号公報にはアニオン性界面活性剤の一種又は二種以上と、アニオン性界面活性剤以外で分子内に空素原子を有する界面活性剤の一種又は二種以上とを有効成分とする

技術が開示されている。更に特開平 5 - 1 4 8 1 5 8 号公報には、経皮吸収のバリアーは角質層ばかりでなく、生きた表皮細胞層もバリアーであるという 2 段階のバリアー機構を想定して、角質層には N - ラウロイルサルコシン、生きた表皮細胞層には  $\beta$  - カロチン及びノ又はアラントラクトンが有効であることを見出して、これにより前記問題を解決することが提案されている。しかしながらこれでもまだ十分な経皮吸収性は得られていない。

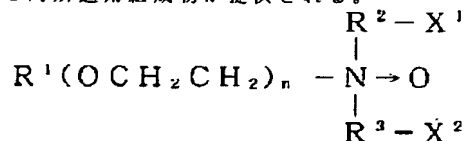
【 0 0 0 4 】特公昭 3 8 - 3 2 6 4 号公報には、アミノオキシドとアルキルベンゼンスルホネートの混合物が刺激性の無い洗浄剤であることが開示され、特開昭 6 0 - 1 3 6 5 0 8 号公報にはアミノオキシドをベシクルの安定剤に使用することが開示されているが、これらには、かかる化合物の経皮吸収性に関する記載はない。

【 0 0 0 5 】

【 発明が解決しようとする課題 】 従って、本発明は、上記問題点を解決して、薬効成分の経皮吸収促進効果に優れ、且つ安全性、使用感の点でも満足でき、2 段階のバリアー機構を考える必要のない局所適用組成物を提供することを目的とする。

【 0 0 0 6 】

【 課題を解決するための手段 】 本発明に従えば、( 1 ) 空素原子を分子内に有する界面活性剤の少なくとも一種と、( 2 ) モノアルシルプロピレングリコールの少なくとも一種とを含んで成る局所適用組成物が提供される。



【 式中、 $R^1$  が、炭素数 1 ~ 2 4 のアルキル基又は炭素数 2 ~ 2 4 のアルケニル基を表し、 $R^2$  及び  $R^3$  が、それぞれ独立して、炭素数 1 ~ 1 0 のアルキレン基又は炭素数 2 ~ 1 0 のアルケニレン基を表し、 $X^1$  及び  $X^2$  が、それぞれ独立して、水素又は水酸基を表し、そして  $n$  が、0 ~ 3 の整数である。】を挙げることができる。このような半極性界面活性剤としては、ジメチルイソプロピルアミノオキシド、ジメチルヘキシルアミノオキシド、ジメチルオクチルアミノオキシド、ジメチルデシルアミノオキシド、ジメチルウンデシルアミノオキシド、ジメチルドデシルアミノオキシド、ジメチルミリスチルアミノオキシド、ジメチルセチルアミノオキシド、ジメチルオレイルアミノオキシド、ジメチルステアシルアミノオキシド、ジメチルベヘニルアミノオキシド、ジヒドロキシルエチルドデシルアミノオキシド、ジヒドロキシルエチル硬化牛脂アルキルアミノオキシド、ジメチルドデシルポリオキシエチレンアミノオキシド、ジメチル椰子油脂肪酸アミノオキシド、ジデシルメチルアミノオキシド等を挙げることができる。これらを単独又は任意の 2 種以上の混合物として使用することができる。

本発明に従えば、また、少なくとも一種のアルキルサルフェートを更に含んで成る上記局所適用組成物が提供される。本発明は、局所適用した皮膚の保護外層を通じ、そして下にある組織へ又は全身循環へ生理活性剤を放出するのに適した局所適用組成物に関する。ここで、生理活性剤なる用語は、「皮膚に有効な皮膚剤」又は「全身に有効な治療剤」を意味し、そして「皮膚に有効な皮膚剤」なる用語は、皮膚に適用した場合に有益な局所効果を及ぼす化学物質であって、美容の性質（例えば、外的因子に対して皮膚を保護することによる又は外観を改良することによる）又は治療の性質（例えば、皮膚疾患の重度を軽減することによる）を有するものを意味する。「全身に有効な治療剤」なる用語は、静脈内注入、筋肉内注射、経口、直腸またはバツカル経路のような種々の経路によって投与する場合、全身循環に入りそして治療効果を有するものを意味する。

【 0 0 0 7 】以下、本発明の構成について詳述する。空素原子を分子内に有する界面活性剤としては、両性界面活性剤、半極性界面活性剤、非イオン性界面活性剤及びカチオン性界面活性剤を挙げることができる。本発明に用いることができる、空素原子を分子内に有する界面活性剤のうち半極性界面活性剤化合物としては、以下の一般式 ( I ) :

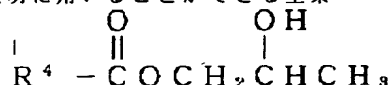
【 化 4 】

【 0 0 0 8 】また、本発明に用いることができる空素原子を分子内に有する界面活性剤のうちの両性界面活性剤としては、ドデシルジメチルアミノ酢酸ベタイン、ステアリンジメチルアミノ酢酸ベタイン、ステアリンジヒドロキシルエチルアミノ酢酸ベタイン、椰子油アルキルジメチルアミノ酢酸ベタイン、ドデシルジアミノエチルグリシン、椰子油アルキルアミドプロピルジメチルアミノ酢酸ベタイン、N - カルボキシメチル - N - ヒドロキシエチル - 2 - アルキルイミダゾリニウムベタイン、ドデシルジメチルアミノプロピルスルホン酸ベタイン等を挙げることができる。これらを単独又は任意の 2 種以上の混合物として使用することができる。

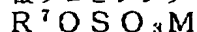
【 0 0 0 9 】さらに、本発明に用いることができる空素原子を分子内に有する界面活性剤のうちの非イオン性界面活性剤としては、ドデシルジエタノールアミド、ドデシルジポリオキシエチレンアミド、ミリスチルジエタノールアミド、ミリスチルジポリオキシエチレンアミド、オレイルジエタノールアミド、オレイルジポリオキシエチレンアミド、ステアリンジエタノールアミド、ステアリンジポリオキシエチレンアミド、イソステアリンジエ

タノールアミド、イソステアリルジポリオキシエチレンアミド、リシノレイルジエタノールアミド、リシノレイルジポリオキシエチレンアミド、椰子油脂脂肪酸アルキルジエタノールアミド、椰子油脂脂肪酸アルキルジポリオキシエチレンアミド、牛脂脂肪酸アルキルジエタノールアミド、牛脂脂肪酸アルキルジポリオキシエチレンアミド、硬化牛脂脂肪酸アルキルジエタノールアミド、硬化牛脂脂肪酸ジポリオキシエチレンアミド、ドデシルモノエタノールアミド、ドデシルモノポリオキシエチレンアミド、10 パルミチルモノエタノールアミド、パルミチルモノポリオキシエチレンアミド、ステアリルモノエタノールアミド、ステアリルモノポリオキシエチレンアミド、椰子油脂脂肪酸アルキルモノエタノールアミド、椰子油脂脂肪酸アルキルモノポリオキシエチレンアミド、牛脂脂肪酸アルキルモノエタノールアミド、牛脂脂肪酸アルキルモノポリオキシエチレンアミド、硬化牛脂脂肪酸アルキルモノエタノールアミド、硬化牛脂脂肪酸アルキルモノポリオキシエチレンアミド等を挙げることができる。これらを単独又は任意の2種以上の混合物として使用することができる。

【0010】さらに、本発明に用いることができる空素



〔式中、 $\text{R}^4$  が、水酸基で置換されていてもよい炭素数5～21の直鎖若しくは分枝状飽和炭化水素基又は1～3の2重結合をもつ不飽和炭化水素基を表す。〕で表され、具体的にはモノヘキサン酸プロピレングリコール、モノヘプタン酸プロピレングリコール、モノオクタン酸プロピレングリコール、モノ2-エチルヘキサン酸プロピレングリコール、モノノナン酸プロピレングリコー10 ル、モノデカン酸プロピレングリコール、モノウンデカン酸プロピレングリコール、モノドデカン酸プロピレングリコール、モノトリデカン酸プロピレングリコール、モノテトラデカン酸プロピレングリコール、モノペンタデカン酸プロピレングリコール、モノヘキサデカン酸プロピレングリコール、モノヘキサデセン酸プロピレングリコール、モノヘプタデカン酸プロピレングリコール、



〔式中、 $\text{R}^7$  が、炭素数6～18の直鎖若しくは分枝状アルキル基又は炭素数7～22のアルキルエーテル基であり、そしてMはNa、K又はアミン（例えば、トリエタノールアミン）を表す。〕で表される化合物を用いることができる。そのようなアルキルサルフェートとしては、例えばナトリウムデシルサルフェート、ナトリウムドデシルサルフェート、ナトリウムミリスチルサルフェート、カリウムデシルサルフェート、カリウムドデシルサルフェート、トリエタノールアミンドデシルサルフェート、ナトリウムドデシルトリエトキシサルフェートなどを挙げることができる。

原子を分子内に有する界面活性剤のうちのカチオン性界面活性剤としては、オクタデシルアミン酢酸塩、テトラデシルアミン酢酸塩、牛脂脂肪酸プロピレングリジン酢酸塩、オクタデシルトリメチルアンモニウムクロリド、牛脂脂肪酸トリメチルアンモニウムクロリド、ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド、椰子油脂脂肪酸トリメチルアンモニウムクロリド、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリド、ベヘニルトリメチルアンモニウムクロリド、N-ヒドロキシエチル-N-メチル-2-牛脂脂肪酸アルキルイミダゾリニウムクロリド、椰子脂肪酸ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ミリスチルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ステアリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジオレイルジメチルアンモニウムクロリド、トリポリオキシエチレン

（3）ドデシルモノメチルアンモニウムクロリド、椰子脂肪酸アルキルイソキノリニウムブロマイド等を挙げることができる。これらを単独又は任意の2種以上の混合物として使用することができる。

【0011】本発明に用いることができるモノアシルプロピレングリコールは、以下の一般式（II）：

【化5】

（II）

モノオクタデカン酸プロピレングリコール、モノイソステアリン酸プロピレングリコール、モノオクタデセン酸プロピレングリコール、モノリシノール酸プロピレングリコール、モノオクタデカジエン酸プロピレングリコール、モノオクタデカトリエン酸プロピレングリコール、モノノナデカン酸プロピレングリコール、モノエイコサン酸プロピレングリコール、モノヘンエイコサン酸プロピレングリコール、モノドコサン酸プロピレングリコール等を挙げることができる。

【0012】本発明に任意的に用いることができるアルキルサルフェートとしては、例えば、以下の一般式（II1）：

【化6】

（II1）

【0013】上記空素原子を分子内に有する界面活性剤の少なくとも一種とモノアシルプロピレングリコールから選ばれた少なくとも一種との重量割合は、好ましくは100：0、5～2：100、さらに好ましくは100：5～20：100である。

【0014】上記空素原子を分子内に有する界面活性剤の少なくとも一種と、本発明において任意的に使用することができるアルキルサルフェートとの重量割合は、好ましくは、100：5～5：100、さらに好ましくは100：10～50：100である。

50 【0015】本発明に係る局所適用組成物に配合して使

用することができる皮膚（即ち、治療または美容）薬剤としては、例えば抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、非ステロイド系抗炎症剤、乾癬治療剤、抗皮膚炎剤、止痒剤、抗痰剤、角層剥離剤、局所麻酔剤、抗紅斑剤、抗代謝剤、月経前期剤、発情剤、男性ホルモン剤、皮膚軟化剤、サンスクリーン剤、皮膚緩和剤、抗ヒスタミン剤、抗座瘡剤、抗発汗剤またはステロイド系抗炎症剤を挙げることができる。このような皮膚薬剤としては、具体的には、イソニアジド、エリスロマイシン、オキシテトラサイクリン、クリンダマイシン、クロロテトラサイクリン、セファレキシン又はセファロsporin 抗生物質、2-チオピリジン-N-オキシド、テトラサイクリン、ペニシリンG、ペニシリンV、ヨウ素、ヨード殺菌剤、リンコマイシン；クロルヘキシジン、クロラミン抗菌剤、スルホンアミド抗菌剤、ヘキサクロロフェン、ベンゾイルパーオキシド又はアミノグリコシド抗生物質；アムフォテリシンB、グラミシジン、グリセオフルビン、スコボラミン、チアベンダゾール、ニスタチン、ニトロフラントイン、5-ヨード-2-デオキシウリジン；5-フルオロウラシル、プロバンテリンプロマイド、ミコフェノール酸、メソトレキセート；メタトロピンニトレート、メトスコボラミンプロマイド、6-メルカプトプリン；d, 1- $\alpha$ -シクロベンチルフェニルアセトキシメチル-1-メチルピロリジニウムクロライト、d, 1- $\alpha$ -シクロベンチルフェニルアセトキシメチル-1-メチルピロリジニウムドデシルスルフェート；アンチピリン、ジクロフェナックナトリウム、トラネキサム酸、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、ヒドロコルチゾン-17-ブチレート、ヒドロコルチゾン-21-アセテート、ベータメタゾンバレレート、トリウムシノロンアセトニド、フルオシノニド、ブデソニド、フルオシノロンアセトニド、デキサメタゾン、デキサソタゾン-21-ホスフェート、プレドニゾン、プレドニゾン-21-ホスフェート、ハロプレドノン、インドメタシン、ナプロキセン、フェンプロフェン、イブプロフェン、アルコルフェナック、フェニルブタゾン、スリンダック、デソキシスリンダック、ディフルニサル、アスピリン、メフェナム酸；ベンゾカイン、プロカイン、プロボキシカイン、ジブカイン、リドカイン、p-アミノ安息香酸、p-ジメチルアミノ安息香酸、p-ジメチルアミノ安息香酸のアルキルエステル；エストラジオール、テストステロン、プロゲステロン；シプロヘプタジエンハイドロクロリド；アルブチン、コウジ酸、ジフェンヒドラミン、ヒドロキノンなどを挙げることができる。

【0016】また本発明に係る局所適用組成物に配合して用いることができ、そして皮膚吸収を高め皮膚を通して全身循環により全身に作用する治療薬剤としては、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、ステロイド系抗炎症剤、抗生物質、ホルモン剤、非ステロイド系抗炎症剤、

$\beta$ -遮断剤、抗高血圧剤、抗不整脈剤、抗アンギナ剤、血管拡張剤、眩暈剤、月経前期剤、発情剤、男性ホルモン剤、筋弛緩剤、抗喘息剤、アヘンアルカロイド系製剤又は代謝拮抗剤であり、具体的には、イソニアジド、リンコマイシン、クロロテトラサイクリン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、2-チオピリジン-N-オキシド、ヨウ素、ヨード殺菌剤、ペニシリン抗生物質、セファロsporin 抗生物質；ペニシリンG、ペニシリンV、セファレキシン、セフォキシチン；スルホンアミド抗菌剤、アミノグリコシド抗生物質、ニトロフラントイン、ニスタチン、アムフォテリシンB、5-ヨード-2-デオキシウリジン、アシクロビル；N-ホルムイミドイルチエナマイシン1水和物、1-エチル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-7-（1-ピペラジニル）-3-キノリンカルボン酸、フォスフォノマイシン、ノバピオシン、シクロセリン、セファマイシンC、グリセオフルビン；ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、ヒドロコルチゾン-17-ブチレート、ヒドロコルチゾン-21-アセテート、ベータメタノンバレレート、トリウムシノロンアセトニド、フルオシノニド、ブデソニド、フルオシノロンアセトニド、デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-ホスフェート、プレドニゾン、プレドニゾン-21-ホスフェート、ハロプレドノン；アンチピリン、インドメタシン、ジクロフェナックナトリウム、トラネキサム酸、ナプロキセン、フェンプロフェン、イブプロフェン、アルコルフェナック、フェニルブタゾン、スリンダック、デソキシスリンダック、ディフルニサル、アスピリン、メフェナム酸、クロモグリク酸ナトリウム、ジフェンヒドラミン；クロニジン；プロプラノロール、プロプラノロール、メトプロロール、ナドキシロール、ソタロール、アルブレノロール、オキシブレノロール、カルテオロール、ラベタロール、アテノロール、ピンドロール、チモロール、チモロールマレエート、ニトログリセリン、エリスリトールテトラニトレート、イソソルビドジニトレート、マンニトールヘキサニトレート、ペンタエリスリチルテトラニトレート、ババベリン、ジピリダモール、 $\alpha$ -メチルドパ；ベタヒスチン、シクロベンザプリンハイドロクロリド、ジアゼパム；エストラジオール、プロゲステロン；テストステロン；塩化スキサメトニウム、メトカルバモール、塩化アルクロニウム、塩化ツボクラリン、塩化バンクロニウム、メシル酸ブリジノール、塩化エベリゾン、塩化トルベリゾン；アセチルシステイン、グアイフェネシン、アミノフィリン、テオフィリン、ジブロフィリン、ベミロラストカリウム；塩酸モルヒネ；5-フルオロウラシルなどを挙げることができる。

【0017】これらの薬効成分は、本発明の局所適用組成物に配合して皮膚に塗布することにより、速やかに皮

府に吸収される。局所作用を目的とする薬効成分であれば、皮膚内に深く浸透して優れた効果を発揮し、全身作用を目的とする薬効成分であれば、薬効成分が血中に移行するので同様に優れた効果を発揮する。使用対象は人だけではなく、家畜、犬、猫等の温血動物等を含むことができる。薬効成分の配合量は、薬効を發揮するに十分な量であればよく、薬効成分の種類、患者の体重、症状等によっても異なるが、一般には薬効成分 1 重量に対して、局所適用組成物  $1.25 \times 10^{-3} \sim 10^{-1}$  重量部、より好ましくは、 $2 \times 10^{-4} \sim 5 \times 10^{-1}$  重量部配合するのが好ましい。

【0018】本発明に係る局所適用組成物は、薬効成分を適宜混合してそのまま用いてもよいが、使用感触や適用のしやすさ等を勘案して、一般的には構成成分を適当な皮膚外用剤、例えばクリーム製剤、軟膏製剤、ゲル製剤、ローション製剤、乳剤、粘着テープ剤等の基剤中に混合して用いるのが好ましい。

【0019】前記皮膚外用剤中の各構成成分の配合量は、薬効成分の種類によって異なるが、好ましい配合量範囲は概ね以下の通りである。即ち、皮膚外用剤 1 重量に対して、局所適用組成物  $10^{-3} \sim 10^{-1}$  重量部、より好ましくは  $10^{-4} \sim 5 \times 10^{-1}$  重量部、薬効成分  $10^{-3} \sim 8 \times 10^{-1}$  重量部、より好ましくは  $10^{-4} \sim 5 \times 10^{-1}$  重量部配合するのが好ましい。

【0020】本発明に係る薬効成分を含む局所適用組

成物中には、上記の必須構成成分の他に、一般的に医薬品、医薬部外品、化粧品等に配合される任意成分を配合することができる。かかる任意成分としては多価アルコール、油分、ワックス、酸、アルカリ、空素原子を分子内に有しないカチオン、ノニオン、アニオン及び両性界面活性剤、粉末、顔料、染料、防腐防ばい剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、キレート剤、水溶性高分子、モンモリナイト、アルコール、溶媒並びに香料等を挙げることができる。

【0021】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明をこれら実施例に限定するものでないことはいうまでもない。なお以下の例において「%」は特にことわらない限り「重量%」を示す。

【0022】実施例 1-1

表 1-1 に示す各種界面活性剤とモノアシルプロピレングリコール類を組み合わせた水溶液もしくは水懸濁液について、その角質層溶解性を試験した。結果を表 1-1 に示す。いずれの組み合わせにおいても顕著な角質層溶解性があることが示された。また、その水溶液の濃度が 0.0002 重量%の低濃度においても有効な角質層溶解性を示した。

【0023】

【表 1】

表 1 - 1 (実施例 1 - 1)

窒素原子を分子内に有する界面活性剤	モノアシルプロピレングリコール類	配合濃度 (重量%)	経 日			
			1	3	8	15
ジメチルドデシルポリオキシエチレンアミンオキシド	モノオクタデセン酸プロピレングリコール	0.72/0.34	+1	+2	C	C
ジメチルドデシルアミンオキシド	モノドデカン酸プロピレングリコール	0.46/0.23	+1	+3	C	C
ジメチルドデシルアミンオキシド	モノオクタデセン酸プロピレングリコール	0.46/0.34	+2	+3	+3	C
ドデシルジメチルアミノ酢酸ベタイン	モノオクタデカン酸ジエン酸プロピレングリコール	0.54/0.34	+1	+2	+3	C
ドデシルジエタノールアミド	モノドデカン酸プロピレングリコール	0.57/0.26	+1	+3	+3	C
テトラデシルアミン酢酸塩	モノヘキサデカン酸プロピレングリコール	0.55/0.31	+1	+2	+3	C

## 【 0 0 2 4 】 比較例 1 - 1

表 1 - 2 に示す窒素原子を分子内に有する界面活性剤水溶液若しくは水懸濁液について、その角質層溶解性を試験した。結果を表 1 - 2 に示す。いずれの組み合わせに

おいても角質層溶解性は全く無かった。

【 0 0 2 5 】

【 表 2 】

表 1 - 2 (比較例 1 - 1)

窒素原子を分子内に 有する界面活性剤	配合濃度 (重量%)	経 日			
		1	3	8	15
ジメチルドデシルアミンオキシド	0.46	-	-	-	-
ジメチルドデシルポリオキシエチレンアミンオキシド	0.72	-	-	-	-
ジメチルオレイルアミンオキシド	0.63	-	-	-	-

## 【 0 0 2 6 】 比較例 1 - 2

表 1 - 3 に示す各種モノアシルプロピレングリコール水溶液若しくは水懸濁液について、その角質層溶解性を試験した。結果を表 1 - 3 に示す。角質層溶解性は実施例 1 - 1 には及ばない。

【 0 0 2 7 】

【表 3】

表 1 - 3 (比較例 1 - 2)

各種モノアシル プロピレングリコール	配合濃度 (重量%)	経 日			
		1	3	8	15
モノオクタン酸・ プロピレングリコール	0.20	-	-	-	-
モノデカン酸 プロピレングリコール	0.23	-	+1	+1	+1
モノドデカン酸 プロピレングリコール	0.26	-	+1	+1	+1

## 【0028】比較例 1 - 3

各種ベタインと各種サルフェート塩を組み合わせた水溶液若しくは水懸濁液について、その角質層溶解性を試験した。結果を表 1 - 4 に示す。いずれの組み合わせにお

いても角質層溶解性があることが示されたが、実施例 1 - 1 には及ばない。

【0029】

【表 4】

表 1 - 4 (比較例 1 - 3)

ベタイン	サルフェート	配合濃度 (重量%)	経 日			
			1	3	8	15
ドデシルジメチル アミノ酢酸ベタイン	ソジウムドデシル サルフェート	0.54/0.29	-	+2	+3	+3
N-カルボキシメ チル-N-ヒドロ キシエチル-2- アルキルイミダゾ リニウムベタイン	ソジウムドデシル サルフェート	0.74/0.29	-	+1	+2	+3

## 【0030】比較例 1 - 4

アミノオキシドと各種サルフェート塩を組み合わせた水溶液若しくは水懸濁液について、その角質層溶解性を試験した。結果を表 1 - 5 に示す。いずれの組み合わせに

おいても角質層溶解性があることが示されたが実施例 1 - 1 には及ばない。

【0031】

【表 5】



表 1 - 5 ( 比較例 1 - 4 ) .

アミノキシド	サルフェート	配合濃度 (重量%)	経 日			
			1	3	8	15
ジメチルドデシル アミノキシド	ソジウムドデシル サルフェート	0.46/0.29	+ 1	+ 2	+ 3	C
ジメチルドデシル アミノキシド	ソジウムドデシル ポリオキシエチレン サルフェート	0.46/0.43	+ 1	+ 2	+ 2	+ 3

## 【 0 0 3 2 】 性能評価試験 1 .

角質層溶解性の評価は、モルモットより採取した角質層を用いて行った。角質層の採取は、以下の方法で行った。モルモットの背部をバリカンおよび脱毛剤により除毛し、紅斑がおさまってから屠殺し、皮膚全層をハサミにて剥離した。皮膚裏側の皮下脂肪をハサミで除去したのち、60℃の温水に1分間浸漬し、氷冷後表皮をピンセットおよびスパチュラできれいに剥離した。その表皮をリン酸緩衝液 (pH7. 6) 中0. 1%トリブシンで37℃、1時間処理して生細胞を消化し、水洗、乾燥して角質層を得た。角質層溶解性の試験は以下の方法で行った。角質層を1×1cm四方に切り、試験溶液10mlに浸

漬し、32℃恒温槽中にて経日を追って角質層の状態を観察した。評価結果は次の記号により表した。

— : 角質層の形状変化無し

+ 1 : 角質層がやや崩壊

+ 2 : 角質層がかなり崩壊

+ 3 : 角質層が殆ど崩壊

C : 角質層の存在が認められなくなった

【 0 0 3 3 】 以下、より具体的な処方例に基づき本発明にかかる局所適用組成物を説明する。

## 実施例 1 - 2 .

【 表 6 】

成 分	重量%
ジメチルドデシルアミノキシド	0. 1 1
ドデシル硫酸ナトリウム	0. 0 4
モノテトラデカン酸プロピレングリコール	0. 0 8
ポリオキシエチレン (40 モル) 効果ヒマシ油	2. 0
グリセリン	1 5. 0
防腐剤	適 量
香 料	適 量
水	残 部

## 【 0 0 3 4 】 実施例 1 - 3 .

【 表 7 】

17	成 分	18	重量%
	ジメチルドデシルアミノキシド		0. 1 1
	ドデシル硫酸ナトリウム		0. 0 4
	モノオクタデセン酸プロピレングリコール		0. 0 7
	プロピルグリコール		5. 0
	グリセリン		7. 0
	ヒアルロン酸		0. 0 2
	エチルアルコール		3. 0
	防腐剤		適 量
	キレート剤		適 量
	香 料		適 量
	水		残 部

## 【 0 0 3 5 】 実施例 1 - 4

## 【 表 8 】

成 分	重量%
ジメチルオレイルアミノキシド	0. 0 9
ドデシル硫酸ナトリウム	0. 0 3
モノオクタデカン酸プロピレングリコール	0. 0 6
グリセリン	5. 0
ポリオキシエチレングリコール (分子量 4 0 0)	4. 0
ポリアクリル酸ナトリウム	1. 6
エチルアルコール	5. 0
防腐剤	適 量
キレート剤	適 量
香 料	適 量
水	残 部

## 【 0 0 3 6 】 参考例 2 - 1

2 - エチルヘキシルメタクリレート 2 3 5 g、N - ビニルピロリドン 2 5 g、ヘキサジオールジメタクリレート 3 8 mg 及び酢酸エチル 2 6 0 g を反応容器に入れて 6 0℃ に加温した。1 g の過酸化オクタノイルをシクロヘキサン 5 0 g に溶解したものを滴下槽 (1) に入れ、1 7 5 g の酢酸エチルを滴下槽 (2) に入れ 2 時間で滴下した。以後 1 0 時間一定に保ち重合させて、固形分が 3 5 重量% のメタクリル系粘着性基剤を得た。

## 【 0 0 3 7 】 実施例 2 - 1 (経皮吸収剤)

参考例 2 - 1 で得られた粘着性基剤溶液 1 0 0 g に、ジメチルドデシルアミノキシド 0. 1 7 5 g とモノオクタデセン酸プロピレングリコール 0. 1 7 5 g とを含むテトラヒドロフラン溶液 0. 3 g と酢酸エチル 2 4 g を添加して均一に混合し経皮吸収剤液を得た。

## 【 0 0 3 8 】 実施例 2 - 2 (テープ剤)

実施例 2 - 1 で得られた経皮吸収剤液にインドメタシン 2. 1 g を含むテトラヒドロフラン溶液 0. 7 g を添加して均一に混合し皮膚外用剤を得た。厚さ 3 8 μm のポ

リエチレンテレフタレートフィルムをシリコン処理してなる剥離紙上に皮膚外用剤を、乾燥後の膏体層の厚みが 8 0 μm の厚さになるように塗布し、塗布層を 6 0℃ で 3 0 分間乾燥させた。次いで、ポリエチレンテレフタレート - エチレン・酢ビ共重合体積層フィルムからなる厚み 3 4 μm の支持体を膏体層の上面に密着させてテープ剤を調製した。

## 【 0 0 3 9 】 比較例 2 - 1 (テープ剤)

40 実施例 2 - 1 において、粘着性基剤溶液 1 0 0 g に、ジメチルドデシルアミノキシド 0. 1 7 5 g を含むテトラヒドロフラン溶液 0. 3 g と酢酸エチル 2 4 g を添加して均一に混合し経皮吸収剤液を得た他は参考例 2 - 1、実施例 2 - 2 と同様にテープ剤を調製した。

## 【 0 0 4 0 】 比較例 2 - 2 (テープ剤)

50 実施例 2 - 1 において、粘着性基剤溶液 1 0 0 g に、モノオクタデセン酸プロピレングリコール 0. 1 7 5 g を含むテトラヒドロフラン溶液 0. 3 g と酢酸エチル 2 4 g を添加して均一に混合し経皮吸収剤液を得た他は参考例 2 - 1、実施例 2 - 2 と同様にテープ剤を調製した。

## 【 0 0 4 1 】 性能評価試験 2

8 週齢、雄性、ウィスター系ラットの背部を脱毛した。この脱毛部位にテープ剤の円形（1 cm 径）試験片を貼付し、24 時間後これを剥離して回収した。繰り返し回数は各テープ剤毎に 6 回とした。これらの回収試験片をメタノールで抽出処理し、テープ剤中の薬物の残存量を高

速液体クロマトグラフ法により測定した。テープ剤中の当初の薬物量と試験後の残存量の差を 24 時間におけるラットの皮膚に対する薬物の移行量とし、当初の薬物量に対する移行量の比を経皮吸収率とした。表 2 - 1 に結果を示す。

【 表 9 】

表 2 - 1 : 薬物の経皮吸収率

テープ剤	経皮吸収率（重量％）
実施例 2 - 2	5 0 . 9
比較例 2 - 1	5 . 2
“ 2 - 2	4 . 7

## 【 0 0 4 2 】 効果

表 2 - 1 において、本発明の局所適用組成物を含む実施例 2 - 2 のテープ剤は、これらの 1 つを含む比較例 2 -

1 ~ 2 - 2 のテープ剤に較べ、約 10 倍の経皮吸収率を示すことがわかる。

## 【 0 0 4 3 】

## 実施例 3 - 1（クリーム）

(1) デキサメタゾン	0 . 0 2 5 %
(2) プロピレングリコール	8 . 0 %
(3) グリセリン	5 . 0 %
(4) 流動パラフィン	1 . 0 %
(5) アジピン酸ジイソプロピル	3 . 0 %
(6) ジメチルドデシルアミンオキシド	0 . 1 2 %
(7) モノオクタデカン酸プロピレングリコール	1 . 5 %
(8) 防腐剤	適量
(9) 粘土鉱物（ベントナイト）	6 . 0 %
(10) 精製水	残余

以上の配合組成物を用意し、クリームを調合する。先ず、(5) に (1) , (4) , (7) , (8) を添加し、70℃に加温し、溶解混合する。これを組成物 A とする。(10) の一部に (6) , (7) の残部を加え溶解し、更に (2) , (3) を添加混合する。これを組成物 B とする。温度を 70℃に保ち、組成物 B を攪拌しながら、組成物 A を徐々に添加し、予備乳化した後、ホモミキサーで乳化する。これを、あらかじめ (10) の残部に (9) を添加分散しておいたものに攪拌しながら加え、冷却してクリームを得た。

## 【 0 0 4 4 】 実施例 3 - 2（クリーム）

実施例 3 - 1 でモノオクタデカン酸プロピレングリコールの代わりにモノヘキサデカン酸プロピレングリコール

を用いた他は実施例 3 - 1 と同様にクリームを調製し試験を行った。

## 【 0 0 4 5 】 実施例 3 - 3（クリーム）

実施例 3 - 1 でモノオクタデカン酸プロピレングリコールの代わりにモノテトラデカン酸プロピレングリコールを用いた他は実施例 3 - 1 と同様にクリームを調製し試験を行った。

## 【 0 0 4 6 】 実施例 3 - 4（クリーム）

実施例 3 - 1 でモノオクタデカン酸プロピレングリコールの代わりにモノドデカン酸プロピレングリコールを用いた他は実施例 3 - 1 と同様にクリームを調製し試験を行った。

## 【 0 0 4 7 】

## 比較例 3 - 1（クリーム）

(1) デキサメタゾン	0 . 0 2 5 %
(2) プロピレングリコール	8 . 0 %
(3) グリセリン	5 . 0 %
(4) 流動パラフィン	1 . 0 %
(5) アジピン酸ジイソプロピル	3 . 0 %
(6) モノオクタデカン酸プロピレングリコール	1 . 5 %
(7) 防腐剤	適量
(8) 粘土鉱物（ベントナイト）	6 . 0 %
(9) 精製水	残余

実施例 3 - 1 に準じてクリームを調合した。

#### 【 0 0 4 8 】 性能評価試験 3

実施例 3 - 1 ~ 3 - 4 及び比較例 3 - 1 において調製したクリームについて、血管収縮作用を比較した。健康人男子 10 名の上背部に、実施例 3 - 1 ~ 3 - 4 及び比較例 3 - 1 で調製したクリーム、さらに前記 5 種類のクリームでデキサメタゾンを含まないクリームそれぞれをラ

ンダムに割り付け、パッチテスト用絆創膏（島居薬品製）を用いて塗布し、密封貼付した。4 時間後絆創膏を

はがし、試料を除去し、更に 4 時間放置した後判定した。判定基準は、ステロイドの血管収縮作用を伴う蒼白現象により「著明な蒼白現象」（スコア 2）、「明らかな蒼白現象」（スコア 1）、「微弱な蒼白現象」（スコア 0.5）、「変化なし」（スコア 0）として各基剤別に平均スコアを求めた。結果を表 3 - 1 に示す。

【 0 0 4 9 】

【 表 1 0 】

表 3 - 1

ク リ ー ム 剤	4 時間後の平均スコア
実施例 3 - 1	1. 8 5
実施例 3 - 2	1. 8 8
実施例 3 - 3	1. 7 8
実施例 3 - 4	1. 7 3
比較例 3 - 1	0. 8 9
実施例 3 - 1 よりデキサメタゾンを除いた系	0
実施例 3 - 2 よりデキサメタゾンを除いた系	0
実施例 3 - 3 よりデキサメタゾンを除いた系	0
実施例 3 - 4 よりデキサメタゾンを除いた系	0
比較例 3 - 1 よりデキサメタゾンを除いた系	0

#### 【 0 0 5 0 】 効果

表 3 - 1 より明らかなように実施例 3 - 1 ~ 3 - 4 のク

リームが血管収縮作用に優れていることがわかる。

【 0 0 5 1 】

#### 実施例 4 - 1（ゲル）

(1) インドメタシン	1. 0 %
(2) エチルアルコール	5 0. 0 %
(3) カルボキシビニルポリマー	1. 2 %
(4) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1. 5 %
(5) ドデシルジメチルアミノプロピルスルホン酸ベタイン	0. 8 %
(6) モノテトラデカン酸プロピレングリコール	0. 8 %
(7) ジイソプロパノールアミン	0. 3 5 %
(8) 精製水	残余

以上の配合組成物を用意し、ゲルを調合する。まず、(5)、(6)を(8)に溶解した後、(3)をよく分散させる。これを、(2)に(1)、(4)を添加溶解したものに加えてよく混合する。さらに、この混合物に、(7)を添加し、よく攪拌混合してゲルを得た。

#### 【 0 0 5 2 】 実施例 4 - 2（ゲル）

実施例 4 - 1 でモノテトラデカン酸プロピレングリコールの代わりにモノオクタデセン酸プロピレングリコール

を用いた他は実施例 4 - 1 と同様にゲルを調製して試験を行った。

#### 【 0 0 5 3 】 実施例 4 - 3（ゲル）

実施例 4 - 1 でモノテトラデカン酸プロピレングリコールの代わりにモノヘキサデカン酸プロピレングリコールを用いた他は実施例 4 - 1 と同様にゲルを調製して試験を行った。

【 0 0 5 4 】

#### 比較例 4 - 1（ゲル）

(1) インドメタシン	1. 0 %
(2) エチルアルコール	5 0. 0 %
(3) カルボキシビニルポリマー	1. 2 %
(4) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1. 5 %
(5) ジイソプロパノールアミン	0. 3 5 %

## ( 6 ) 精製水

実施例 4 - 1 に準じてゲルを調合した。

## 【 0 0 5 5 】 比較例 4 - 2 : 軟膏

市販のインドメタシン 1 % 含有の軟膏 (ゲル状外用剤)

## 【 0 0 5 6 】 性能評価試験 4

上記ゲル基剤について、カラゲニン浮腫抑制率試験によりその薬効を調べ比較した。すなわち、生後 8 週齢のウイスター系雄性ラット 5 匹を 1 群とし、まず、各群のラットの右後肢容積を、ラット後肢足趾浮腫容積測定装置 KM - 3 5 7 (夏目製作所製) を用いて測定し、その後、試料 0. 2 g をラットの右後肢に塗布する。2 時間後に、同部位に 1 % カラゲニンナトリウム塩 0. 0 5 ml を皮下に注射し、カラゲニンナトリウム塩注射 3 時間後に右後肢容積を測定し、試料塗布前の右後肢容積との差を足浮腫容積とし、下式により足浮腫抑制率を算出した。

$$\text{足浮腫抑制率 (\%)} = (V_c - V_t) / V_c \times 100$$

ただし、 $V_c$  及び  $V_t$  は、それぞれ対照群 (被験試料無塗布)、被験試料塗布群の平均足浮腫容積を示す。上記の試験結果を表 4 - 1 に示す。

## 【 0 0 5 7 】

## 【 表 1 1 】

表 4 - 1 : カラゲニン足浮腫抑制率 (%)

実施例 4 - 1	61. 4
実施例 4 - 2	59. 9
実施例 4 - 3	59. 6
比較例 4 - 1	10. 8
比較例 4 - 2	8. 3

表 4 - 1 より明らかなように、本発明の局所適用組成物を含む実施例 4 - 1 ~ 4 - 3 のゲル基剤は、カラゲニン浮腫抑制作用に優れていることがわかる。

## 【 0 0 5 8 】 実施例 5 - 1 (経皮吸収剤)

ジクロフェナクナトリウム濃度を一定とし、ジメチルドデシルアミンオキシドとモノオクタン酸プロピレングリコールの濃度を变化させた混合水溶液を調製し、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性を試験した。

## 【 0 0 5 9 】 実施例 5 - 2 (経皮吸収剤)

実施例 5 - 1 でジメチルドデシルアミンオキシド濃度を一定とし、モノオクタン酸プロピレングリコールの代わりにモノドデカン酸プロピレングリコール (濃度 0. 1 重量%) を用いた他は実施例 5 - 1 と同様に試験した。

## 【 0 0 6 0 】 実施例 5 - 3 (経皮吸収剤)

実施例 5 - 1 でジメチルドデシルアミンオキシド濃度を一定とし、モノオクタン酸プロピレングリコールの代わ

## 残余

りにモノオクタン酸プロピレングリコール (濃度 0. 1 重量%) を用いた他は実施例 5 - 1 と同様に試験した。

## 【 0 0 6 1 】 実施例 5 - 4 (経皮吸収剤)

実施例 5 - 1 でジメチルドデシルアミンオキシド濃度を一定とし、モノオクタン酸プロピレングリコールの代わりにモノヘキサデカン酸プロピレングリコール (濃度 0. 1 重量%) を用いた他は実施例 5 - 1 と同様に試験した。

## 【 0 0 6 2 】 実施例 5 - 5 (経皮吸収剤)

実施例 5 - 1 でジメチルドデシルアミンオキシド濃度を一定とし、モノオクタン酸プロピレングリコールの代わりにモノドコサン酸プロピレングリコール (濃度 0. 1 重量%) を用いた他は実施例 5 - 1 と同様に試験した。

## 【 0 0 6 3 】 実施例 5 - 6 (経皮吸収剤)

ジメチルドデシルアミンオキシドと、モノオクタン酸プロピレングリコールとナトリウムドデシルサルフェートのそれぞれ濃度を变化させた混合水溶液を調製し、薬剤 7 種の経皮吸収性を試験した。

## 【 0 0 6 4 】 比較例 5 - 1 (経皮吸収剤)

実施例 5 - 1 でモノオクタン酸プロピレングリコール濃度 (濃度 0. 1 重量%) を一定とし、ジメチルドデシルアミンオキシドの代わりにステアリルトリメチルアンモニウムクロリドを用いた他は実施例 5 - 1 と同様に試験した。

## 【 0 0 6 5 】 比較例 5 - 2 (経皮吸収剤)

実施例 5 - 1 において、ジメチルドデシルアミンオキシドとモノオクタン酸プロピレングリコールの両方を除いたジクロフェナクナトリウム水溶液、ジメチルドデシルアミンオキシド又はモノオクタン酸プロピレングリコールの何れか一つを加えたジクロフェナクナトリウム水溶液を調製し、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性を試験した。

## 【 0 0 6 6 】 性能評価試験 5

7 ~ 14 週齢のヘアレスラットの皮膚片を、ドナー側試験液 1 ml、レシーバー側リン酸緩衝液 5. 2 ml、薬液接触面積 0. 785 cm<sup>2</sup> (直径 1 cm) のフランツセルに装着した。拡散セルを 32 °C の室温下に置いた。試験液を皮膚上に適用してから 2, 4, 8, 24 時間後に引き抜き同量の新リン酸緩衝液で置換した。10 時間後の透過 % により比較を行った。各値は同一ラット皮膚 3 ヶを試験した平均値である。表 5 - 1, 表 5 - 2, 表 5 - 3 及び表 5 - 4 に結果を示す。

## 【 0 0 6 7 】

## 【 表 1 2 】

表 5 - 1 (実施例 5 - 1 : 経皮吸収剤)

2 重量%ジクロフェナクナトリウムの 1 0 時間目における透過%

		ジメチルドデシルアミノキシド (重量%)							
		1.00	0.90	0.70	0.60	0.55	0.50	0.45	0.23
モノオクタ ン酸プロピ レングリコ ール (重量%)	0.80							41.5	
	0.45							40.8	
	0.40						43.3		
	0.30					43.4			
	0.20	44.7	44.3	44.2	43.8		43.2	40.1	
	0.10							15.8	9.5

【 0 0 6 8 】

【表 1 3】

表 5 - 2 (実施例 5 - 2 ~ 5 - 5、比較例 5 - 1 : 経皮吸収剤)

2 重量%ジクロフェナクナトリウムの 1 0 時間目における透過%

		ジメチルドデシル アミノキシド (0.45重量%)
実施例 5 - 2	モノドデカン酸 プロピレングリコール	14.9
実施例 5 - 3	モノオクタデセン酸 プロピレングリコール	12.2
実施例 5 - 4	モノヘキサデカン酸 プロピレングリコール	15.2
実施例 5 - 5	モノドコサン酸 プロピレングリコール	10.5
		ステアリルトリメチル アンモニウムクロリド (0.20重量%)
比較例 5 - 1	モノオクタン酸 プロピレングリコール (0.10重量%)	5.8

【 0 0 6 9 】

【表 1 4】

表 5 - 3 (実施例 5 - 6 : 経皮吸収剤)

2 重量% 薬剤の 1 0 時間目における透過%

	ジメチルドデシルアミノキシド		
	(1.70重量%)	(0.86重量%)	
	モノオクタン酸 プロピレングリ コール (1.00重量%)	ナトリウム ドデシル サルフェート (0.72重量%)	モノオクタン酸プロ ピレングリコール (0.68重量%) + ナトリウムドデシル サルフェート (0.29重量%)
イソニアジド	100	21	
コウジ酸	100	6.5	
アルブチン	55	6.5	
ジフェンヒドラ ミン	38	4	
ベタヒスチン	72	5	
メトプロロール	81	9	
ジクロフェナク ナトリウム	100	41	100

[ 0 0 7 0 ]

【表 1 5】

表 5 - 4 (比較例 5 - 2 : 吸収促進剤)

2 重量% ジクロフェナクナトリウムの 1 0 時間目における透過%

脱イオン水	0.8
脱イオン水/エタノール=1/2	0.4
モノオクタン酸プロピレングリコール (0.15重量% 水/エタノール=1/2中)	0.9
1.80	7.1
1.40	6.5
ジメチルドデシルアミノキシド (重量%)	1.00 5.8
0.60	5.3
0.20	3.4
0.10	1.5

【0071】効果

表 5 - 1 ~ 5 - 4 より明らかなように、本発明の局所適  
用組成物を含む実施例 5 - 1 ~ 5 - 5 の経皮吸収剤は比  
較例 5 - 1 ~ 5 - 2 に比べて、ジクロフェナクナトリウ

ムの経皮吸収促進作用に優れていることがわかる。エタ  
ノールの存在は、薬剤透過に重要な影響を及ぼさなかつ  
た。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

//A61K 47/18

47:14

47:20 )